Bull.soc.fr.hist.méd.sci.vét., 2013, 13 : 45-63

L'HISTOIRE DES VACCINATIONS
2e PARTIE : des vaccins pastoriens aux vaccins modernes

Par Hervé BAZIN*

**Dr vétérinaire, Dr ès Sciences, Pr émérite de la faculté de Médecine de l'Université de Louvain, Membre de l'Académie vétérinaire de France*
4 rue des Écoles, 92330 Sceaux
herve-marie.bazin@wanadoo.fr

Communication présentée le 20 avril 2013

Sommaire :
Cette présentation concerne la mise en route des vaccins à virulence atténuée par Pasteur et son équipe, donnant l'espoir d'obtenir un vaccin pour chaque maladie infectieuse. De nombreuses techniques ont été mises en œuvre : vaccins chimiques, sérothérapie, séro-vaccination, vaccins tués (microbes) ou inactivés (virus), auto-vaccins, anatoxines, irradiation de parasites… pour les vaccins de première génération. La naissance de la biologie moléculaire et du génie génétique en microbiologie et en immunologie a conduit à une explosion de vaccins OGM dont les premiers exemples sont le vaccin hépatite B (production d'un ou plusieurs antigènes d'un agent pathogène dans un système d'expression : cellules eucaryotes, levures…), le vaccin vaccine-rage (expression d'antigènes dans un vecteur…) mais aussi, des vaccins à propriétés nouvelles d'emploi comme le premier vaccin à marqueur, appelé DIVA pour « *Différenciation des animaux infectés de ceux vaccinés* ».

Mots-clés : *histoire, médecine humaine, médecine vétérinaire, vaccin*

Title : Vaccination : a history. From the Pasteur's vaccines to the modern vaccines

Summary:
This essay tries to describe the beginning of the development of the attenuated vaccine by Pasteur and his colleagues and of some of those which have been produced later following this method: chemical vaccines, killed or inactivated vaccines, serotherapy, sero-vaccination, auto-vaccines, anatoxins/toxoids, conjugated vaccines as examples of the first generation of pastorian vaccines. The births of the molecular biology and the genetic engineering have produced an explosion of new types of vaccines. As examples of the second generation of pastorian vaccines, two examples of the first modern vaccine, made by genetically modified organisms as the Hepatitis B-vaccine, using an expression system (cell lines, yeast, etc.) and the vaccine-rabies, using a vector system, are given. A third example, a marker vaccine also called DIVA for « *Differentiating Infected from Vaccinated Animals* » *is given.*

Key-words: *History, human medicine, veterinary medicine, vaccine*

Introduction

Vers 1880, les progrès de la lutte préventive contre les maladies infectieuses sont plus ou moins à l'arrêt : la vaccination jennérienne a nettement amélioré le problème majeur de la variole humaine, mais rien de plus. Quant aux essais de 'variolisation' au sens large du terme, c'est-à-dire l'inoculation chez l'homme de la rougeole ou de la syphilis et chez l'animal celle de la clavelée, de la péripneumonie et la peste bovine, ils ont conduit à des résultats douteux ou franchement décourageants. L'hygiène n'a pas notablement progressé, surtout dans les campagnes. Les épidémies continuent à décimer l'espèce humaine et les épizooties - clavelée, fièvre aphteuse, brucellose, tuberculose et autres - ruinent épisodiquement l'économie rurale.

Pasteur, quoique ni médecin, ni vétérinaire, rêvait de s'attaquer aux maladies infectieuses en mettant à profit son bagage de connaissances, unique à l'époque. Lui-même et son équipe avaient l'expérience des cultures pures de microorganismes, de la stérilité, du transfert d'agents pathogènes par la contagion ou par les parents à leurs descendants. De même avaient-ils mis au point l'équipement adéquat : verrerie et milieux de culture, four Pasteur, autoclave Chamberland, étuves.

Une demande du gouvernement, probablement inspirée par Pasteur lui-même, fournit l'occasion d'entreprendre ces recherches sur la fièvre charbonneuse. Celle-ci décimait non seulement les moutons mais aussi les bovins et les autres espèces domestiques. Elle était due à une bactérie décrite par Rayer et Davaine, deux médecins pour lesquels les maladies animales représentaient des modèles utiles pour approfondir la pathologie des contagions. On pouvait en effet inoculer les animaux, ce que l'éthique interdisait chez l'homme. Dès 1850, ils avaient observé de petits bâtonnets dans le sang d'animaux frappés de charbon et parvenus à la phase agonique. Les esprits étaient mal préparés à reconnaître dans ces corpuscules l'origine de tels dégâts, même si l'idée d'agents infectieux microscopiques avait déjà fait son chemin. Pourtant dès le début du XIXe siècle, certains auteurs avaient admis le rôle joué par des êtres très petits dans la contagion :

« *Toute contagion résulte manifestement d'une substance matérielle qui se sépare du corps infecté pour produire dans le corps sain qu'elle approche une maladie identique à celle dont elle dérive. Cette matière que nous appelons virus, doit être différente pour chaque maladie contagieuse essentiellement différente. Le virus contagieux a la propriété de se multiplier, de s'engendrer partout où il trouve les conditions propres à son développement, et c'est ce qui constitue la maladie […]. Dans les ouvrages de Varron, de Columelle, de Valisnieri et d'autres, l'on trouve déjà exprimée l'idée que plusieurs maladies ne sont dues qu'à la présence d'atomes organisés, à des insectes infiniment petits*[1]. »

Pasteur (**fig. 1**) détenait le bacille charbonneux dans son laboratoire et savait le cultiver.

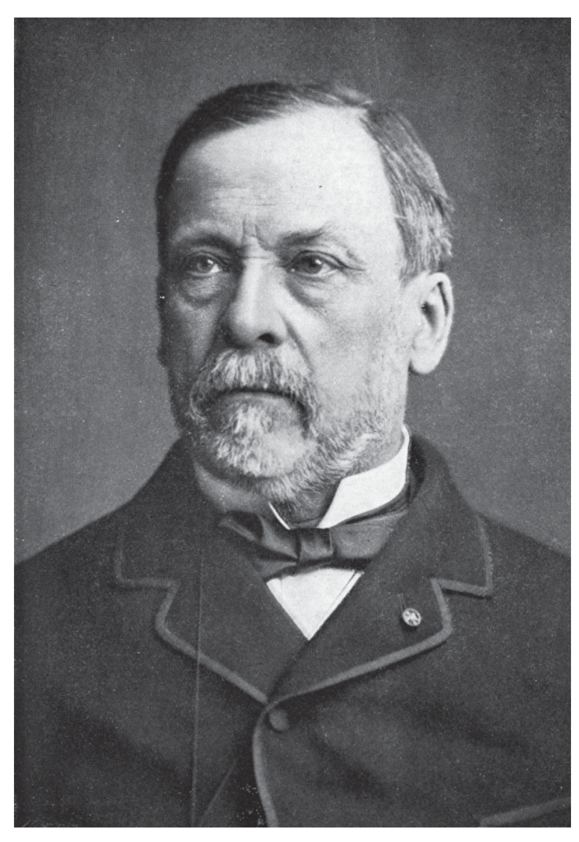


Figure 1 : Louis Pasteur à 62 ans, en 1884, à l'époque de ses travaux sur les vaccins (Cliché Petersen & søn, Copenhague – coll. part.).

Il connaissait la non-récidive (on parlerait actuellement d'immunité) dans certaines maladies à germes invisibles au microscope, comme la variole ou la clavelée. Il encourageait ses jeunes collègues, comme Roux le rapportera :

« *Dès notre entrée à son laboratoire, Pasteur nous disait sans cesse, à Chamberland* [entré vers 1875-1876] *et à moi* [entré en 1878] : *'Il faut im-*

---

[1] RÉPERTOIRE…, 1834, t. 15, p. 461.

muniser contre les maladies infectieuses dont nous cultivons les virus'[2] ».

Pasteur reçut des fonds pour résoudre le problème du charbon des ruminants. Au cours de ce travail, il s'aperçut que le phénomène de non-récidive pouvait aussi apparaître à la suite d'une maladie contagieuse due à un agent pathogène visible au microscope et cultivable *in vitro*. Le phénomène n'était pas nouveau, disait-il lui-même, comme en témoignait la variole. La nouveauté résidait dans le fait qu'un germe identifiable au microscope puisse être en cause[3].

Le choléra des poules

Le premier vaccin pastorien fut celui du choléra des poules[4]. Cette maladie des oiseaux de basse-cour et des lapins se caractérise par une entérite violente et une septicémie mortelle. Elle est très contagieuse, et se transmet par les déjections. La grande majorité des élevages de volailles de l'époque étant de taille modeste, l'incidence économique de la maladie restait secondaire. Pasteur découvrit bientôt la possibilité d'une atténuation stable de la virulence des germes pathogènes par des cultures *in vitro*. Il en tira un premier vaccin « pastorien », dont à vrai dire les inconvénients surpassaient les avantages, au point qu'il n'en résulta aucun succès commercial. Victor Galtier, professeur à l'École vétérinaire de Lyon, ne se gêna pas pour critiquer ouvertement cette nouveauté[5]. Mais une révolution commençait dans la lutte contre les maladies infectieuses, avec l'espoir de trouver « une vaccine pour chaque maladie ».

Antonio Cadeddu a prétendu qu'Émile Roux aurait découvert seul ce vaccin, ce qui ferait de lui le réel initiateur des vaccins pastoriens. Il m'a été possible de réfuter cette assertion en m'appuyant sur des références décisives[6].

L'histoire se complique cependant : Sir Graham Wilson[7], W.D. Tigertt[8], Lise Wilkinson[9] et Peter C.B. Turnbull[10] soutiennent que W.S. Greenfield, directeur de la *Brown Institution* de Londres aurait découvert les vaccins à virulence atténuée (vaccins pastoriens) avant Pasteur. Ce point de contestation historique sera analysé plus loin, au moment d'envisager le 'vaccin-charbon'.

Le charbon des ruminants

Durant la seconde partie du XIX[e] siècle, la fièvre charbonneuse des ruminants (appelée sang de rate chez les moutons) menaçait en permanence les éleveurs, décimait des troupeaux ovins entiers, et s'attaquait même aux bovins pourtant moins sensibles, sinon à l'homme (**fig. 2**). Deux médecins lui avaient consacré plusieurs travaux : Pierre Rayer, respecté et compétent chef de service à l'Hôpital de la Charité, et Casimir Davaine, authentique praticien, chercheur à ses moments perdus. Ils avaient remarqué une multitude de petits bâtonnets dans le sang des animaux charbonneux à l'agonie, conformément à ce qu'avait décrit Rayer en 1850 :

« *Il y avait […] dans le sang de petits corps filiformes, ayant environ le double en longueur d'un globule sanguin […]. De semblables résultats ne peuvent laisser de doutes sur les propriétés septiques, très-énergiques, du sang des animaux atteints de sang de rate*[11]. »

---

2 ROUX, 1896, p. 537. Le terme « virus » s'appliquait alors aux agents pathogènes en général, et non aux seuls « virus filtrants » détectés au début du siècle suivant.

3 NAF 18011, f.P. 79 et 85. La référence est celle des carnets de Pasteur : NAF : Nouvelles Acquisitions françaises ; 18011 : numéro du carnet de Pasteur à la Bibl. Nat. ; f.P. : folio Pasteur (celui-ci attribuait un numéro aux pages de ses carnets, auquel il se référait toujours).

4 BAZIN, 2008, p. 135 ; BAZIN, 2011, p. 148.

5 GALTIER, 1880, p. 303 ; GALTIER, 1892, t.2, p.745.

6 BAZIN, 2008, p. 135 ; BAZIN, 2011, p. 148.

7 WILSON, 1979a, p. 337 et 501 ; WILSON, 1979b, p. 171.

8 TIGERTT, 1980, p. 415.

9 WILKINSON, 1992, p. 171-174.

10 TURNBULL, 2010, p. 57.

11 RAYER, 1850, p. 141.

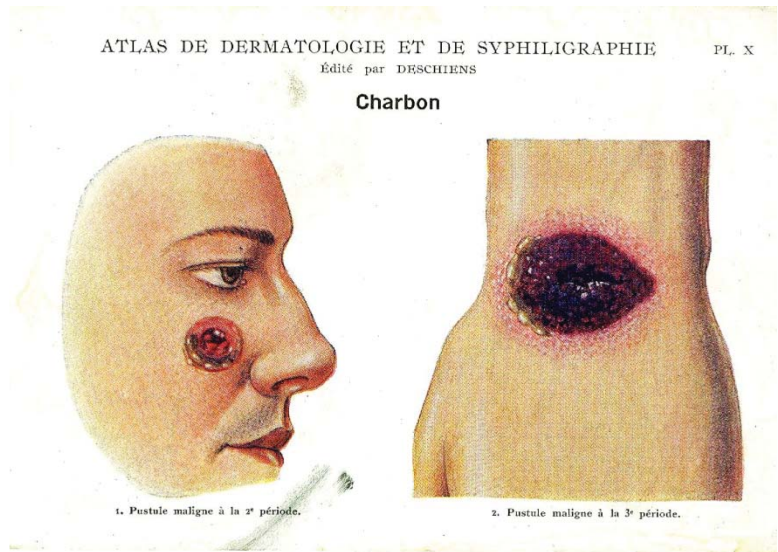


Figure 2 : Le charbon bactérien était relativement fréquent chez les personnes qui travaillaient au contact des animaux charbonneux ou de leurs dépouilles. À gauche, une pustule maligne à la 2e période ; à droite, à la 3e période (DESCHIENS édit., *Atlas de dermatologie et de syphiligraphie*, pochette muette de 20 pl. volantes in-16, s.l.n.d., coll. part.).

Ces corpuscules allongés, fins, droits et plats apparaissaient quelques heures avant la mort des mammifères, y compris de l'homme, atteints de la maladie. Ils avaient été décrits auparavant par Aloys Pollender. En 1860, Onésime Delafond démontra à Alfort que ces corpuscules étaient des êtres vivants, sans oser leur attribuer un rôle causal :

« *Serait-il cause ou effet du charbon ? […] Je suis loin de prétendre que ce soient ces productions* [les baguettes charbonneuses] *qui engendrent le charbon et que la nature propre du virus qui transmet la maladie soit due à leur existence*[12]. »

L'édification de la théorie actuelle des germes infectieux fut une œuvre collective et de longue haleine. L'idée géniale vint en 1863 à Casimir Davaine qui gardait en mémoire les corpuscules énigmatiques observés avec Rayer :

*« En 1850, j'ai pu examiner avec M. Rayer plusieurs cas de cette maladie [*sang de rate*]. […] Dans une première observation, le sang, examiné au microscope huit à dix heures après la mort, m'offrit un très grand nombre de* bacterium *; or, chez le mouton vivant et sain ou tué à la boucherie, on ne trouve jamais d'infusoires de ce genre […]*[13]. »

La relation entre la maladie infectieuse et ces bâtonnets fut difficile à faire admettre[14], autant sans doute que l'anéantissement par Pasteur, quelques années plus tard, de la génération spontanée et l'attribution de chaque fermentation à un agent spécial. La mise au point du vaccin contre le charbon serait donc un nouveau défi aux traditionnalistes.

Le 7 août 1880, à peine arrivé à Arbois pour ses vacances annuelles, Louis Pasteur reçoit un courrier d'Henry Bouley lui indiquant qu'Henry Toussaint a immunisé à Toulouse des chiens et des moutons contre le charbon[15]. Au mieux avec Pasteur et parfaitement averti de ses travaux, Bouley n'est pas mécontent de lui annoncer qu'un vétérinaire l'a devancé et qu'il a obtenu la non-récidive du charbon chez un animal. Comment l'inspecteur général des Écoles vétérinaires ne se féliciterait-il pas des résultats d'un de ses enseignants ? Il n'a pas attribué en vain à Toussaint un budget de recherches. Le jeune chercheur toulousain précise qu'il a commencé ses travaux en avril ou mai 1880, après avoir lu la communication de Pasteur parue le 9 février 1880 sur le vaccin-choléra des poules. Pasteur est mécontent d'avoir été à son insu l'instigateur du travail de Toussaint. Son équipe et lui-même considèrent les « vaccins pastoriens » comme leur domaine réservé que ce vétérinaire risque de dénaturer ! Ils ne tarderont pas à obtenir un vaccin-charbon dit « à la chaleur » dont Pasteur décrira les propriétés du haut de la tribune de l'Académie des Sciences.

Le vétérinaire Hippolyte Rossignol, membre de la Société d'Agriculture de Melun et rédacteur prolifique de *La Presse vétérinaire*, va, à son insu, contribuer à étendre la gloire de Pasteur. Pourtant il ne l'apprécie guère, au point de le traiter de « microbiâtre » dans son journal. Suite à l'annonce publique de Pasteur, Rossignol propose sans perdre de temps une mise à l'épreuve du vaccin en grandeur réelle,

---

[12] DELAFOND, 1860, p. 726.

[13] DAVAINE, 1863, p. 220.

[14] PICOT, 1872. p. 86.

[15] PASTEUR, *Correspondance*, t. III, p. 158.

avec l'aide de la Société d'Agriculture de Melun, sur 60 moutons : 25 seront vaccinés, 25 non vaccinés. Ces 50 animaux seront inoculés avec une dose mortelle de charbon quelques semaines plus tard ; les 10 autres serviront de témoins ; il y aura aussi 2 chèvres et 10 bovins. Rossignol se réjouit d'avance de la chute de Pasteur. Celui-ci, conformément à son tempérament, s'empresse de relever le défi et signe immédiatement le protocole. Une chance évidente sourira au savant dont les minces résultats consignés dans ses cahiers de laboratoire n'assuraient nullement le succès. Mais la réalisation de ses prévisions manifestera son mérite au-delà des frontières et confirmera sa célébrité déjà grande (**fig. 3, 4 et 5**).

On reprochera beaucoup à Pasteur d'avoir employé, pour vacciner les moutons d'expérience, un vaccin dit « au bichromate » et non le vaccin dit « à la chaleur » évoqué à l'Académie des Sciences. En réalité, Pasteur n'a jamais donné la composition des deux vaccins injectés successivement à Pouilly-le-Fort, le premier, faiblement virulent, le second, plus actif.



Figure 3 : L'expérience de vaccination charbonneuse de Pouilly-le-Fort fut un succès retentissant pour Pasteur. *Le Pèlerin* du 5 novembre 1922, n° 2333, rappelle ce moment historique lors du centième anniversaire de la naissance de Pasteur. Dessin de Damblans (coll. part.).



Figure 4 : Hippolyte Rossignol vaccinant un mouton contre le charbon bactérien. Après avoir mis Pasteur à l'épreuve, le vétérinaire a été converti par la réussite de l'épreuve de Pouilly-le-Fort.
FRAITOT, c. 1900, p. 47 (coll. part.).

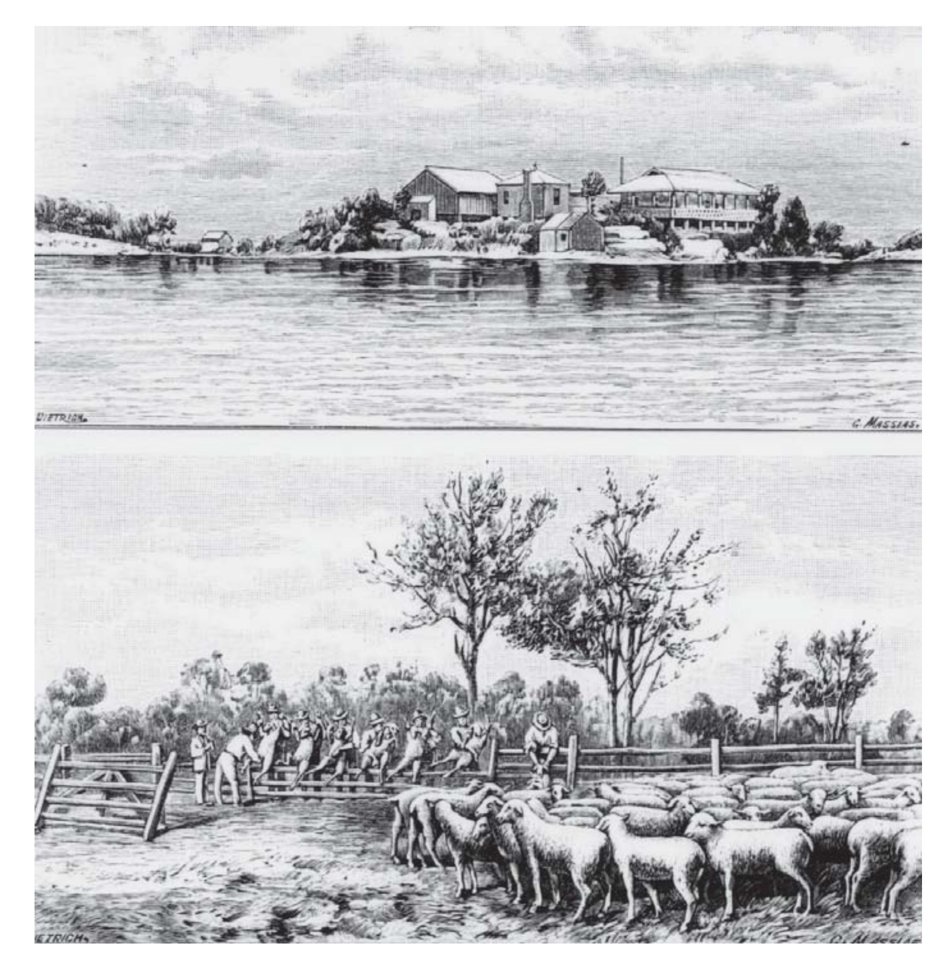


Figure 5 : Le vaccin-charbon de Pasteur en Australie. Adrien Loir, neveu de Pasteur, fut envoyé par celui-ci en Australie pour débarrasser le continent de ses lapins. Le projet fut abandonné. Cependant en septembre 1888, Adrien Loir réalisa une expérience de vaccination, similaire à celle de Pouilly-le-Fort, sur 39 moutons et 6 vaches. Le succès fut total. À son retour en France, les Australiens lui demandèrent de revenir chez eux. Il s'installa plusieurs années en Australie. En haut, le laboratoire d'Adrien Loir dans l'île de Rodd, en rade de Sydney. En bas, la vaccination anti-charbonneuse pastorienne en Australie (*La Nature*, n° 997, 9 juillet 1892 – coll. part.).

Le rouget du porc

En 1882, Pasteur reçut une lettre d'Achille Maucuer (1866, Lyon), vétérinaire à Bollène dans le Vaucluse. Celui-ci lui demandait son aide pour sauver de la ruine les éleveurs de porcs du Sud-Est dont le rouget ravageait les élevages. Thuillier, assistant au laboratoire, se rendit sur place et isola le bacille responsable. Pasteur et Thuillier le passèrent sur pigeon, hôte sensible au germe, sans rien obtenir d'autre qu'une souche très virulente, autant pour cet oiseau que pour le porc. En revanche, les passages répétés sur lapin, animal peu réceptif au germe, fournirent une souche dont la virulence était atténuée pour le porc, ce qui fit l'objet d'une publication en novembre 1883.

« *Vient-on à inoculer aux porcs le sang des derniers lapins, par comparaison avec celui des premiers de la série, on constate que la virulence a été progressivement en diminuant, du premier lapin aux lapins suivants. Bientôt le sang des lapins inoculés aux porcs n'amène plus la mort, quoiqu'il les rende malades. Après leur guérison, ils sont vaccinés contre le rouget mortel*[16]. »

Pasteur et son équipe réalisaient ainsi le premier vaccin à germe visible par passage sur une espèce animale peu sensible. Le phénomène, connu de Pasteur, n'avait pas encore été mis en pratique. Chamberland commercialisa le produit en 1886, dans le cadre du Laboratoire Pasteur. En huit ans, 111 437 animaux furent inoculés avec 1,45 % de perte. Ce chiffre ne fut jamais dépassé en France, alors qu'en Hongrie dix fois plus de porcs bénéficièrent de la vaccination[17].

La rage

La rage intéressait Pasteur pour ses caractéristiques très particulières : maladie répandue, elle attaquait, en plus de l'homme, de nombreux animaux ; elle dépendait d'un agent pathogène inconnu, mais transmissible de l'homme enragé au chien[18] ; aucun traitement n'en venait à bout hormis la cautérisation, redoutable épreuve qu'on ne pouvait pas toujours mettre en pratique ; elle pouvait, dans le cadre d'études expérimentales, se transmettre au chien et au lapin, espèces dont l'acquisition pouvait se faire à bon marché à la fourrière ou aux halles ; enfin, la maladie qui depuis toujours hantait l'opinion possédait une forte valeur emblématique.

En décembre 1880, Pasteur préleva pour la première fois de la salive sur un chien enragé. L'inoculation d'un microbe inconnu alors isolé ne fut suivie d'aucun cas de rage. La salive, le plus souvent contaminée de germes, s'avérait un mauvais vecteur de la rage expérimentale. Ce fut un envoi de Jean Bourrel, vétérinaire parisien dont le chenil accueillait des animaux suspects ou contaminés de rage, en observation, qui permit à Pasteur de détenir le virus rabique. Lui et son équipe inoculèrent des lapins, comme Galtier l'avait conseillé. Ces animaux fournirent une souche très virulente pour leur propre espèce et pour le chien. Les expérimentateurs utilisèrent du tissu nerveux (bulbe ou moelle épinière exempts de germes visibles au microscope) prélevé sur ces lapins. À la suggestion probable d'Émile Roux, ils entreprirent d'inoculer les prélèvements à la surface du cerveau par trépanation, sous anesthésie. D'après Pasteur lui-même, la proportion de communication de rage avec une dose « maximum » de matériel infecté approchait 100 %. Par passages successifs sur lapin, la durée d'incubation du virus rabique « des rues » (virus sauvage), d'environ deux semaines, décrut – toujours chez le lapin – jusqu'à 6 ou 7 jours (virus de laboratoire).

Pasteur, ayant également tenté d'atténuer le virus sauvage par passages chez le singe, il lui sembla avoir obtenu des résultats suffisants pour envisager de traiter les personnes mordues par des animaux en phase furieuse[19]. Les essais ultérieurs ne confirmèrent malheureusement pas les premiers essais (**fig. 6**).

Lui vint alors l'idée de dessécher des moelles de lapins morts de rage dans une atmosphère sèche, à température du laboratoire. En quelques jours, la virulence du virus rabique s'estompait et des chiens successivement inoculés avec des moelles de lapins de virulence croissante s'immunisaient contre la maladie. Les résultats étaient encore peu assurés lorsque survint un garçon de neuf ans, Joseph Meister, attaqué par un chien très probable

16 Pasteur, *O.C.*, t. VI, p. 533.

17 Chamberland, 1894, p. 571 ; Conte, 1895, p. 347.

18 Saint-Martin, 1823, p. 149.

19 Bazin, 2008, p. 199 ; Bazin, 2011, p. 213.



Figure 6 : Le docteur Chaillou vaccine une jeune femme mordue par un animal suspect de rage. Une serviette est posée sur les jambes de l'opérateur car les seringues de l'époque ne sont pas toujours étanches. *Femina*, 4e année, n° 84, 15 juillet 1904 (coll. part.).

ment enragé vu les circonstances du drame. Ayant obtenu plusieurs avis autorisés sur le cas, Pasteur demanda à Joseph Grancher, médecin des hôpitaux et professeur de clinique des maladies de l'enfance, de traiter le jeune Joseph selon le protocole employé pour les chiens. Pasteur, plein d'inquiétude, quitta Paris pour la Bourgogne sur l'invitation de la mère de René Vallery-Radot (son gendre) au château de Marrault. C'est là qu'il eut la joie de recevoir de bonnes nouvelles de l'enfant, puis à Arbois où il devait se rendre ensuite.

John Burdon-Sanderson, William Smith Greenfield et la *Brown Animal Sanatory Institution* de Londres

Ces dernières années, on a vu quelques auteurs anglophones se prononcer en faveur de l'attribution au médecin britannique William Smith Greenfield (1846-1919) de la découverte des « vaccins pastoriens », c'est-à-dire à virulence atténuée par une technique maîtrisée par l'homme. Certains d'entre eux occultent même, sans doute pour mieux focaliser l'attention sur Greenfield, le rôle de Sir John Scott Burdon-Sanderson (1828-1905), initiateur des travaux de ce dernier.

Philippe Decourt, Antonio Cadeddu, Mirko D. Grmek ou Gerald L. Geison, qui ont écrit les plus longs textes sur ce passage de l'histoire des vaccinations, ne citent pas Burdon-Sanderson ou Greenfield. Oubli ou ignorance de la bibliographie du sujet ? Il n'en reste pas moins que la réfutation d'opinions avancées comme novatrices s'avère toujours difficile. Cette présentation, qui ne reprend qu'en partie les sources relatives à cette péripétie de la vaccinologie ne pouvant y suffire, ce sujet sera repris dans une publication ultérieure.

L'histoire débuta avec les dernières volontés d'un certain Thomas Brown Esq., un original à lire les termes de son testament. À sa mort en 1852, il légua à la *London University* 20 000 livres, capital considérable en ce temps, pour financer des recherches sur le traitement des affections « de tous les quadrupèdes et oiseaux utiles à l'homme ». La donation permit, en 1871, de fonder la *Brown Animal Sanatory Institution*, affiliée à l'Université de Londres, grâce à la persévérance du docteur Burdon-Sanderson qui allait en devenir le premier directeur[20].

L'institution avait entre autres missions d'étudier la pathologie comparée, pour le plus grand bien de l'homme et des animaux, à une époque où la médecine vétérinaire anglaise peinait à se dégager des pratiques routinières. Une clinique recevait en outre les sujets présentés à la consultation. Quoique la réputation mondiale dont jouissait alors l'élevage britannique fût pleinement justifiée, la production du royaume ne suffisait pas à nourrir ses sujets, de sorte que le Royaume-Uni importait une grande partie de la viande consommée. Le transport frigorifique n'existant pas encore, cela revenait à accueillir sur le territoire quantité d'animaux vivants, vecteurs éventuels d'épizooties.

---

[20] WILKINSON, 1992, p. 163.

« Pleuropneumonie, fièvre aphteuse et charbon étaient effectivement présents lors de fréquentes épizooties dans les Îles Britanniques durant ces années comme elles l'avaient été venant et disparaissant pendant des siècles[21]*. »*

De même la peste bovine était-elle réapparue en 1865 dans le Royaume-Uni avec des bovins achetés à bon marché, en provenance des steppes russes, faisant périr plus de 500 000 têtes de bétail[22]. Vu la qualité de leur élevage et l'importance de leur commerce sur pied, on conçoit l'intérêt porté par les Britanniques aux maladies contagieuses.

Au moins pour les partisans de la primauté anglaise, la découverte du vaccin-charbon fut le fruit exclusif des travaux de Greenfield. Mais les hésitations, les rétractations et les réclamations d'antériorité coutumières à celui-ci incitent à la prudence. Car, si Greenfield, s'attribue la paternité de la plupart des innovations dans ce domaine, il néglige de fournir les protocoles d'expérimentation de ses découvertes, remettant à plus tard leur exposé détaillé, ce qu'il ne fait jamais. Cela occasionne des titres de ce genre :

« À la Royal Society, sous la forme d'une note préliminaire, laissant les détails complets des expériences pour une occasion future[23]*. »*

Il n'en admet pas moins le caractère incertain de ses conclusions :

« *À présent, il est assez dangereux d'essayer de tirer quelque conclusion générale des expériences effectuées*[24] *[…] »*

De sorte qu'en 1880, le vaccin contre la fièvre charbonneuse reste pour lui à découvrir.

« Dans ses cours de l'an passé, il [Greenfield lui-même] *affirmait son intention de s'assurer qu'un bovin pouvait être immunisé avec une forme non mortelle de la maladie, afin de lui conférer une protection contre une attaque ultérieure, naturelle ou artificielle. Le Dr. Sanderson et Mr. Duguid*[25] *ont montré qu'on pouvait pratiquer de telles inoculations ; mais leurs expériences, non publiées, n'ont pas conduit à penser que l'inoculation fût protectrice ; elles en infirmaient plutôt la possibilité*[26]*. »*

Greenfield, on le voit, ne croit pas à ce moment aux vertus protectrices du vaccin charbonneux issu de passages (un ou plusieurs ? Ce n'est pas clair) sur cobaye de Burdon-Sanderson et Duguid.

Greenfield indique nettement que ses recherches, au moins jusqu'en 1881, n'ont pas abouti. Comment, dans ces conditions, leur accorder la valeur que leur attribuent Sir Graham Wilson, suivi par W.D. Tigertt et Lise Wilkinson[27] ?

« Dans mon précédent rapport, publié dans le volume XVI*, Part I du* Journal of the Royal Agricultural Society[28], *j'ai exposé les résultats d'expériences auxquelles je me suis livré dans l'intention de découvrir une méthode d'inoculation préventive de cette maladie. Les expériences étaient alors incomplètes et il était impossible d'en tirer quelque conclusion positive*[29]*. »*

---

21 *« […] Pleuropneumonia, Foot-and-Mouth disease and Anthrax were all present in frequent outbreaks in the British Isles during these years as well as they had been on and off for centuries.»* WILKINSON, 1992, p. 170.

22 WILSON, 1979a, p. 501-521 ; SPINAGE, 2003, p. 162-187.

23 *"To the Royal Society in the form of a preliminary note, leaving the full detail of the experiments for the future occasion."* GREENFIELD, 1880a, p. 557.

24 "*It is scarcely safe at present to attempt to drawn any very general conclusions from the experiments which have been performed…*" GREENFIELD, 1880b, p. 290.

25 Duguid fut un collaborateur de Burdon-Sanderson et de Greenfield à la *Brown Animal Sanatory Institution.*

26 "*In his lectures last year he* [Greenfield] *stated his intention to ascertan* [sic] *whether a bovine animal could be inoculated with a non-fatal form of the disease, so as to afford protection against any subsequently acquired or artificially produced attack. Dr. Sanderson and Mr. Duguid had shown that such inoculations could be practiced; but their experiments, which had not been published, did not lead to the suggestion of protective inoculation, but rather negative this idea."* GREENFIELD, 1880c, p. 965.

27 WILSON, 1979a, p. 337 et 501; WILSON, 1979b, p. 171 ; TIGERTT, 1980, p. 415; WILKINSON, 1992.

28 Article concerné : GREENFIELD, 1880b, p. 273.

29 *"In my former report, published in Vol. xvi, Part 1 of the* Journal of the Royal Agricultural Society, *I stated the results of experiments on which I* [Greenfield] *had been engaged with the view of discovering a method of preventive inoculation of this disease. The experiments were then incomplete, and it was impossible to draw*

Greenfield use, on l'a dit, du procédé consistant à renvoyer à plus tard la description complète de ses travaux pour en venir directement aux résultats. Ainsi envisage-t-il *« ces expériences dont je parlerai en détail dans une prochaine occasion*[30]*... »*. Alors que celles-ci ne sont toujours pas intégralement publiées, Greenfield avoue en 1881 : « *Les expériences* [publiées dans mon article précédent de 1880[31]] *étaient alors incomplètes, et il n'était possible d'en tirer aucune conclusion positive*[32]*. »*

Il est vrai que les tentatives d'immunisation ou de 'non récidive' de Toussaint, de Burdon-Sanderson et de Greenfield contre le charbon bactéridien avaient recours à des produits de virulence peu atténuée, d'effets brutaux, et souvent générateurs de signes cliniques sévères. Pasteur et son équipe furent les premiers à vacciner contre la fièvre charbonneuse avec des résultats acceptables, mais en procédant à deux inoculations de virulence croissante, et de préparation difficile. À Lyon, Jean-Baptiste Chauveau améliora les méthodes d'Henry Toussaint pour produire de vrais vaccins de meilleure qualité, mais ce travail n'aboutit qu'un peu plus tard[33].

Après leurs premiers essais, Burdon-Sanderson et Greenfield ne tardèrent pas à quitter la *Brown Institution* pour devenir professeurs d'Université et bénéficier d'un statut plus prestigieux. Leurs recherches sur le charbon ne semblent pas être allées plus loin. Pourquoi, s'ils avaient effectivement trouvé un procédé de vaccination contre cette maladie, n'avoir pas cherché à exploiter cette découverte lorsqu'on sait l'importance de celle-ci en Grande-Bretagne et dans son Empire ? Car, à ma connaissance, le seul essai qui en découla (encore que très expérimental et hors des terres britanniques) fut celui de Roy, en Argentine[34]. On peut en outre s'étonner que, dans un pays où prédominait l'élevage du mouton, les deux expérimentateurs n'aient jamais eu recours à cette espèce, tellement moins dispendieuse et surtout plus sensible que les bovins. Autant de questions ne manquent pas de jeter un doute sur leurs travaux.

Très hasardeuse semble en effet l'antériorité des travaux des deux scientifiques concernant les vaccins à virulence atténuée et des vaccinations qui en découlent. Sans conteste, J. Burdon-Sanderson et W.S. Greenfield n'ont publié aucune méthode de vaccination charbonneuse efficace, leurs propres assertions en témoignent, ce qui incite à s'interroger sur l'omission des conditions exactes d'inoculation et sur l'absence de témoins de même espèce. À leur décharge, il faut mettre les maigres moyens financiers dont ils disposaient et les obstacles élevés par la législation britannique contre ceux qui expérimentaient sur l'animal[35].

Pour en revenir à Greenfield, Toussaint, en 1883, écrira ce qu'il a vu chez ce dernier, lors de son déplacement au congrès de Cambridge, et ce qu'il fallait en penser :

« *Le professeur Greenfield, superintendant* [sic, pour directeur] *du Brown Institution à Londres, m'a montré cinq vaches auxquelles il avait communiqué l'immunité au moyen de cultures. Ces recherches ont été publiées dans une note à la Société Royale, le 17 juin 1880*[36] *et exposées dans les séances du congrès de Cambridge. Les résultats obtenus par M. Greenfield sont incertains, ainsi qu'il le dit dans sa note, et tuent souvent.*

Intentionnellement, j'ai employé ce moyen sur des moutons de douze à quinze mois. Une dixième culture a été inoculée à l'extrémité de la queue, et j'ai employé une très petite quantité du liquide. Dans les deux cas, la température a monté à 43°, la

---

any positive conclusions from them." GREENFIELD, 1881a, p. 30.

[30] *"These experiments, to which I shall on a future occasion refer in full detail"* GREENFIELD, 1881a, p. 30 ; GREENFIELD, 1881b, p. 714.

[31] GREENFIELD, 1880b, p. 273.

[32] *« The experiments were then incomplete, and it was impossible to draw any positive conclusions from them"* GREENFIELD, 1881a, p. 30 ; GREENFIELD, 1881b, p. 714.

[33] CHAUVEAU, 1882, p. 337 ; CHAUVEAU, 1883a, p. 553 ; CHAUVEAU, 1883b, p. 611 ; CHAUVEAU, 1883c, p. 678 ; CHAUVEAU, 1883d, p. 1471 ; CHAUVEAU, 1883e, p. 1242 ; CHAUVEAU, 1883f, p. 1397.

[34] ROY, 1884, p. 587 ; WILKINSON, 1992, p. 175.

[35] WILKINSON, 1992, p. 174. Allusion au *Cruelty to Animals Act* de 1876 qui restreignait et surveillait l'expérimentation animale. Il n'eut jamais d'équivalent aussi sévère sur le Continent.

[36] *Preliminary Note on some Points in the Pathology of Anthrax, with especial reference to the Modification of the properties of the bacillus anthracis by Cultivation, and to the Protective Influence of Inoculation with a Modified Virus.*

fièvre, chez l'un des agneaux, a duré trois jours, et l'œdème a causé dans la queue de grands désordres. Huit à dix jours après l'inoculation, l'infiltration durait encore ; au point même, il y a eu séparation de deux vertèbres par destruction des ligaments. Le deuxième agneau a cependant été moins vivement atteint.

Il me paraît certain que dans le cas où l'animal ne meurt pas après l'inoculation de cultures, le succès qu'on obtient est plutôt dû à la résistance du sujet qu'à l'atténuation des bactéridies. Les vaches et les bœufs, quoique donnant une forte mortalité dans les contrées où règne chaque année le charbon, sont souvent réfractaires aux inoculations même virulentes. J'ai inoculé deux fois une vieille vache phtisique avec du sang de lapin frais et très actif, sans produire même un léger œdème local. L'âne est peut-être plus réfractaire que le bœuf. Le cheval l'est beaucoup moins et meurt presque toujours de l'inoculation de spores de cultures[37]. »

Certes, Toussaint était compétiteur de Greenfield, mais il connaissait très bien le charbon des ruminants et son opinion a lieu d'être prise en compte.

Qui aurait inventé les vaccins pastoriens ?

Il faut rappeler l'influence du concept de Pasteur concernant l'atténuation des agents pathogènes à des fins vaccinales, exposé dans sa première publication sur l'immunisation contre le choléra des poules. Il en est résulté une véritable explosion de travaux et de vaccins destinés à divers agents pathogènes, comme en témoigne cette revue chronologique sommaire.

****Février 1880***. Première publication de Pasteur concernant la « vaccine-choléra des poules ». L'idée est lancée, pour chaque maladie infectieuse, d'une « vaccine » obtenue par atténuation de la virulence de l'agent pathogène.

****Août 1880***. À Toulouse, Toussaint, se référant à la communication de l'équipe de Pasteur du 9 février 1880, développe un vaccin-charbon des ruminants à virulence atténuée, objet d'une publication le 12 août 1880.

****1880. Burdon-Sanderson*** publie dans le *Journal of The Royal Agricultural Society of England* un article concernant ses propres études sur le charbon, effectuées entre le 18 février et le 30 juin 1878 (soit quatre mois et demi de recherches remontant à deux années). Ce travail, quand bien même eût-il été mené dès 1878, ne fut publié qu'en 1880. Aucune raison ne saurait donc être retenue pour le dater de 1878 comme le fait Sir Graham Wilson.

Burdon-Sanderson écrit en 1880 :

« En effectuant une série de ces inoculations de cobaye à cobaye, on trouva qu'ils succombaient toujours aux effets du poison (quand il était actif) dans les trente-six à soixante-dix heures…[38] *»*

Dans ces conditions, comment conclure à une atténuation de la virulence de *Bacillus anthracis* après un passage sur rongeur[39] ?

****1882. Arloing, Cornevin et Thomas*** commencent à lutter avec succès contre le charbon symptomatique à l'aide d'une vaccination employant une sérosité prélevée sur une tumeur clostridienne et injectée par voie intraveineuse[40]. Dès 1882, ils améliorent leur méthode et préparent, en chauffant cette sérosité quelques heures, un vaccin à deux injections qui sera employé un grand nombre de fois en France et dans plusieurs pays européens[41].

---

37 TOUSSAINT, 1883, p. 256.

38 *"In conducting a series of these inoculations from guinea-pig to guinea-pig it was found that they always succumbed to the effects of the poison (when active) in from thirty-six to seventy hours…"* BURDON-SANDERSON, 1880, p. 267.

39 Il convient de revenir sur les expériences de Burdon-Sanderson : un veau de 6 mois et deux génisses de l'année furent inoculés avec des bacilles provenant d'un cobaye mort de charbon. Le veau et une génisse développèrent des symptômes très graves 4 à 5 jours avant de se rétablir. La deuxième génisse souffrit de symptômes moins marqués. Une injection d'épreuve rendit le veau très malade et affecta moins gravement les deux génisses. Une deuxième inoculation d'épreuve rendit deux animaux malades, mais pas le troisième (BURDON-SANDERSON, 1880, p. 267). Il serait conjectural de reconnaître ici un vaccin pastorien tant les signes cliniques sévères associés et les tests d'inoculation sont peu concluants. La création d'immunité contre la fièvre charbonneuse chez ces bovins ne fut que partielle ou inexistante, eu égard à la résistance naturelle non négligeable dans cette espèce. L'expérience a en outre été réalisée sans témoin de même sensibilité à la bactéridie.

40 ARLOING, 1880a, p. 561.

41 ARLOING, 1891, p. 309; BAZIN, 2008, p. 195.

1884-1886. Daniel-Elmer Salmon et Theobald Smith développent le premier vaccin tué en immunisant des pigeons contre le choléra du porc. Le modèle était artificiel mais la technique novatrice.

1892. Waldemar Haffkine, à l'Institut Pasteur de Paris, développe un vaccin tué contre le choléra humain.

1896. Haffkine suggère à Almoth E. Wright d'employer la technique qu'il vient d'utiliser pour élaborer un vaccin contre la fièvre typhoïde, lequel est prêt en 1896. Wright accuse Pfeiffer and Kolle d'avoir publié, fin 1896, un vaccin anti-typhoïdien copié sur cette technique.

Toussaint, Arloing, Ferran, Haffkine, et Wright (suivant une idée de Haffkine) ont tous spécifié par écrit qu'ils étaient redevables à Pasteur de l'idée de concevoir un vaccin. Les Américains Daniel-Elmer Salmon et Theobald Smith étaient avertis des travaux de Pasteur sur le vaccin-charbon des ruminants (comme toute l'école allemande de Koch) et favorables au vaccin-charbon symptomatique d'Arloing et de ses collaborateurs.

Lorsque Burdon-Sanderson et Greenfield émirent en 1880 l'idée d'un vaccin contre le charbon bactéridien, était-ils redevables à Pasteur ? Probablement pas, car l'idée était déjà répandue. Le point crucial concernait alors l'atténuation artificielle de la virulence, et l'arbre généalogique des vaccins de première génération répond au moins en partie à ce critère.

Il est clair, dans le cas présent, que de nombreux chercheurs partageaient au même moment l'ambition de découvrir un vaccin-charbon. Rencontrant les mêmes problèmes, Toussaint, Chauveau, Burdon-Sanderson et Greenfield ont obtenu des résultats très voisins, tant l'idée « était dans l'air ». Mais il faut reconnaître que les deux derniers échouèrent tandis que l'emportaient Toussaint d'une part et Pasteur et son équipe, d'autre part.

LES PROGRÈS DES VACCINS DE 1ère GÉNÉRATION

Les premiers vaccins chimiques (1884…)

Le vétérinaire Daniel Salmon et le médecin Théobald Smith ont proposé les premiers un vaccin bactérien dit tué ou chimique. Il s'agissait, comme il a été dit plus haut, de conférer au pigeon une immunité contre les salmonelles du *Hog cholera* ou choléra du porc. Roux et Chamberland lancés sur la même piste, se firent doubler par les Américains. Travaillant sur l'immunité du cobaye contre la septicémie aigue due au vibrion septique, ils ne réussirent qu'après coup et ils eurent la correction de saluer, dans leur publication, le succès des deux américains.

La sérothérapie et son application aux animaux exposés au tétanos

La découverte de la sérothérapie est due à Behring et Kitasato[42] dans le cadre de la diphtérie et du tétanos. L'usage thérapeutique pour la diphtérie fut immédiat (**Fig. 7**). En revanche, si le sérum de lapins immunisés contre la toxine tétanique pouvait neutraliser celle-ci *in vitro* et *in vivo*, il n'était pas curatif :

> « *L'injection d'un sérum antitoxique à un animal sensible prévient sûrement le tétanos, même à des doses extrêmement petites, lorsqu'il est injecté avant la toxine tétanique*[43]. »

Du 1er août 1895 au 1er juin 1897, Nocard distribua 7000 flacons de 10 cm^3 de sérum antitétanique à des vétérinaires qui l'administrèrent à près de 3500 chevaux[44]. L'étude de Nocard sur la sérothérapie préventive du tétanos animal rendit un grand service à la médecine. D'une utilité discutée dans les premiers temps, la sérothérapie devint pratique courante. Lors de la Grande Guerre, l'incidence du tétanos pour 1000 blessés chuta dans les hôpitaux britanniques, avec la généralisation du sérum antitétanique préventif, de 31 cas en octobre 1914 à 2 cas le mois suivant. Ce chiffre resta

[42] BEHRING, 1890, p. 1113.

[43] NOCARD, 1903, p. 523.

[44] GUILLAUMIN, 1902, p. 79 ; COURMONT, 1914, p. 382.



Figure 7 : Sérothérapie. Inoculation de sérum immun antidiphtérique à un enfant atteint de diphtérie, à l'Hôpital des Enfants Malades. *La Revue Encyclopédique,* 15 décembre 1894 (coll. part.).

stable le reste de la guerre, hormis quelques mois où il remonta à 3 cas[45].

« *Les recherches de Nocard*[46] *montrent que, chez le cheval, l'injection intraveineuse du sérum antitétanique, pratiquée dès l'apparition des prodromes du tétanos, est impuissante à en enrayer la marche, quelle que soit la dose injectée […]. Il y a un temps après lequel l'antitoxine ne peut rien, quelle que soit la façon dont elle est employée*[47]. »

En revanche, la prévention certaine du tétanos fut obtenue par la sérothérapie :

« *Nocard a recueilli les observations de 3088 animaux (dont 2708 chevaux) inoculés préventivement, après une intervention chirurgicale ou après un traumatisme accidentel. Un premier groupe comprend 2500 animaux inoculés aussitôt après l'une des opérations ordinairement compliquée de tétanos (castration, amputation de la queue, hernie ombilicale…) ; un second réunit près de 600 sujets traités un, deux, quatre jours et plus, après une blessure souillée (clou de rue, javart, plaie par dents de herse…) Sur ce total imposant, un seul cas de tétanos est constaté, sur un cheval traité seulement cinq jours après la blessure (piqûre de maréchal) ; la maladie est d'ailleurs bénigne et la guérison est complète en douze jours. Pendant le temps qu'a duré l'expérience, les vétérinaires qui ont relevé les documents qui précèdent constataient*

---

45 Topley, 1931, vol. II, p. 1156.

46 Nocard, 1897, p. 85.

47 *Ibid.*

314 cas de tétanos (dont 220 chevaux) sur des animaux non traités[48]. »

La sérovaccination

La sérothérapie a résolu de nombreux problèmes contre lesquels la médecine restait impuissante. Elle avait cependant ses limites, en cas d'administration tardive ou de réactions du patient aux protéines étrangères administrées avec la fraction active. La vaccination s'avérait donc préférable. À la fin du XIXe siècle, on avait essayé de neutraliser l'agressivité des germes pathogènes ou de leurs toxines par l'emploi de substances chimiques, mais le procédé resta expérimental. Ce fut Babès qui, en 1895, aurait tenté de neutraliser la toxine diphtérique par du sérum spécifique à celle-ci. Le mélange obtenu lui aurait permis d'immuniser des animaux. Kolle et Turner constatèrent que le sérum d'animaux guéris ajouté à du sang virulent pouvait immuniser contre la peste bovine. De façon analogue, Loeffler et Frosch puis Vallée et Carré immunisèrent des bovins contre la fièvre aphteuse[49].

Les autovaccins, Almroth Wright (1902…)

Il existe deux sortes de vaccins antibactériens : les autovaccins, préparés à partir de germes prélevés sur le malade lui-même et les stock-vaccins préparés à partir de souches types conservées au laboratoire[50]. Sir Almroth Wright, père des autovaccins, en eut l'idée dans les infections staphylococciques contre lesquelles il obtint de bons résultats. En revanche, les autovaccins destinés à l'homme furent interdits dans plusieurs pays où leur fabrication artisanale les plaçait hors des normes légales.

Les anatoxines, Gaston Ramon, Alexander-Thomas Glenny (1923…)

Si l'agent d'une maladie infectieuse excrète une toxine responsable de la majorité des symptômes de ladite maladie, il est avantageux de fabriquer cette toxine en quantité suffisante pour en tirer un vaccin fondé sur le principe des anatoxines, à condition que son inactivation ne lui retire pas toute antigénicité[51]. Les vaccins vétérinaires contre *Clostridium perfringens, C. septicum, C. Tetani, C. botulicum* relèvent de ce procédé (**fig. 8**).

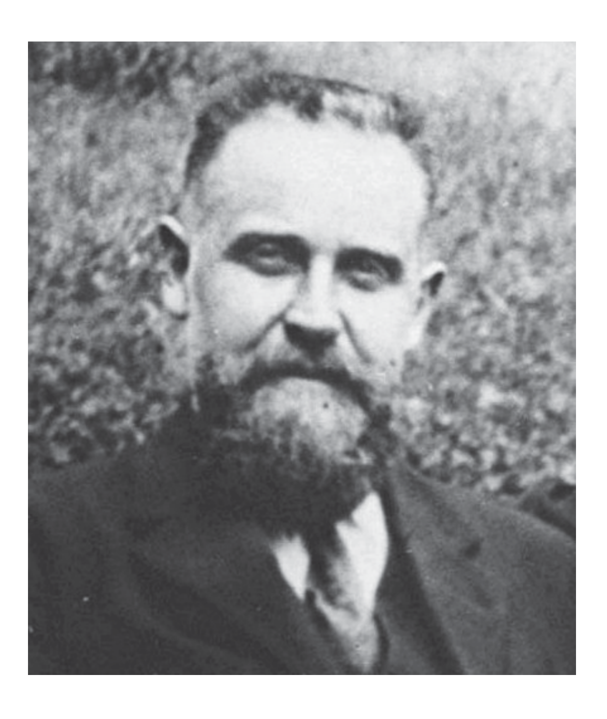


Figure 8 : Gaston Ramon (1886-1963) fut un chercheur génial : il développa les anatoxines, inventa le principe des adjuvants de l'immunité et des vaccinations associées (Photographie de Henri Manuel, Paris – coll. part.).

La tuberculose et le bacille bilié de Calmette et Guérin (B.C.G.)

La tuberculose est une maladie contagieuse commune à de nombreuses espèces animales, caractérisée par des tubercules dus à l'action de mycobactéries. De très nombreux essais de vaccination avaient eu lieu sans grand succès lorsqu'un médecin, Albert Calmette, et un vétérinaire, Camille Guérin, entreprirent à l'Institut Pasteur de Lille de cultiver une souche bovine de bacille tuberculeux fournie par Edmond Nocard. Ils cultivaient les bacilles sur des milieux à base de pommes de terre ou de gélose saturés de bile pure glycérinée à 5 %. Après un certain nombre de réensemencements, la souche vit sa virulence diminuer pour

[48] *Ibid.*

[49] BORDET, 1939, p. 140.

[50] CLEMENT, 1927, p. 24.

[51] BAZIN, 2008, p. 329 ; GLENNY, 1923, p.283 ; RAMON, 1923, p. 1338.

le jeune bovin[52]. Le BCG (bacille bovin Bilié Calmette Guérin) réussit donc chez les bovins sur lesquels il fut testé avant d'être employé chez l'homme, dans des cas désespérés.

Les vaccins contre les parasites (1959)

Le nématode *Dictyocaulus viviparus* peut causer des dégâts très importants aux veaux. Un vaccin contre les larves de ce parasite a été développé par Jarrett et collaborateurs, en 1959. L'équipe a employé avec succès des larves irradiées pour induire une réponse immune chez le veau[53].

LES PREMIERS VACCINS DE 2e GÉNÉRATION, ÉLABORÉS GRÂCE AU GÉNIE GÉNÉTIQUE

Les vaccins à marqueurs.

Si l'idée de vaccins à marqueurs est ancienne, leur réalisation n'a été menée à bien que récemment. Il s'agit de pouvoir distinguer les organismes ayant développé une réponse immune à un germe sauvage, agent de maladie naturelle, susceptible de créer des sujets porteurs-sains virulents, de ceux qui bénéficient d'une réponse immune à la suite d'une vaccination. Dans la fièvre typhoïde, le sérodiagnostic de Fernand Widal (1896) consistait à observer l'agglutination des flagelles de bacilles d'Eberth par le sérum d'un malade. Dès les années 1930, la préparation d'un vaccin à bactéries tuées, sans flagelles (n'induisant donc pas de réponse à l'agglutination pratiquée selon Fernand Widal) était déjà envisagée[54] mais sa réalisation pratique restait hors de portée. En prophylaxie vétérinaire, on procéda longtemps à l'abattage de tout animal manifestant une réponse immune que celle-ci fût la conséquence d'une infection naturelle ou d'une vaccination, car la distinction était impossible. Ce mode d'éradication, efficace contre la brucellose, la fièvre aphteuse, la morve et la tuberculose, interdisait toute vaccination ! L'emploi d'un vaccin à marqueur (appelé DIVA pour « *Differentiating Infected from Vaccinated Animals* ») permet de distinguer les animaux vaccinés de ceux qui, mis en contact avec l'agent pathogène sauvage, sont suspects d'en être toujours l'hôte. Dans ce cas, le vaccin ne doit pas contenir la totalité des antigènes de l'agent pathogène et le test dit « compagnon » du vaccin « à marqueur », simple et bon marché, doit détecter aisément la réponse immune - en général sérologique - de l'hôte contre le virus sauvage. Le vaccin-maladie d'Aujeszky du porc, privé de la protéine gE du virus sauvage, permet de distinguer les animaux entrés en contact avec le virus naturel (vaccinés ou non) des sujets seulement vaccinés. L'emploi de ce vaccin et de son « test compagnon » a permis l'éradication de la maladie[55]. La fièvre aphteuse, la fièvre porcine classique, la rhinotrachéite infectieuse bovine et la tuberculose humaine sont désormais les cibles de vaccins à marqueur.

La production des vaccins par génie génétique à l'aide de systèmes d'expression

La « jaunisse épidémique », dont faisait probablement partie l'hépatite B, est une maladie déjà décrite par Hippocrate, il y a plus de 2000 ans. Ce n'est qu'en 1940 que des progrès sensibles furent réalisés, qui permirent de distinguer l'hépatite A transmise par contamination oro-fécale et d'incubation courte de 2 à 6 semaines, de l'hépatite B, transmise par inoculation de sérum infecté et dont l'incubation longue (de 6 semaines à 6 mois) précède une phase clinique grave, bénigne ou inapparente. Il existe plusieurs autres hépatites à virus, référencées C, D, E. L'une des caractéristiques de l'hépatite B est l'abondance dans le sang des personnes infectées de particules virales, le plus souvent vides, c'est-à-dire ne contenant pas d'acides nucléiques. Philippe Maupas, vétérinaire, médecin et pharmacien (*sic*) travaillant à l'Université de Tours, collecta ces particules et les inactiva pour en faire un vaccin dit plasmatique, peu coûteux mais pleinement efficace. Le génie biologique permit bientôt de purifier l'acide nucléique codant pour les protéines d'enveloppe du virus B et de faire exprimer l'enveloppe du virus de l'hépatite B par un système biologique - cellules CHO (cellules d'ovaire de hamster chi-

---

52 CALMETTE, 1920, p. 597 ; CALMETTE, 1922, p. 610.

53 JARRETT, 1959, p. 522.

54 FLEMING, 1934, p. 274.

55 VAN OIRSCHOT, 1990, p. 85.

nois), levure — car ces protéines d'enveloppe reprennent d'elles-mêmes la forme naturelle de petites sphères. C'est Pierre Tiollais et son équipe à l'Institut Pasteur de Paris qui ont les premiers, en 1985, réalisé ce travail sur cellules CHO[56].

Le vaccin vaccine-rage

Depuis les forêts polonaises, l'Europe continentale de l'Ouest a vu revenir la rage dans les années 1960. Celle-ci fit son entrée dans la France de l'est en 1968. Son vecteur, le renard, très sensible au virus rabique et naturellement mordeur, représentait un risque évident d'extension aux autres espèces. Entre 1968 et 1978, 600 000 renards furent tués sans ralentir l'avance de l'épizootie qui engloba la région parisienne avant de dépasser la Loire. En 1978, 2222 personnes avaient fait en France l'objet d'un traitement préventif contre la rage, après morsure ou contact avec un animal suspect. En 1976, Baer et Winkler montrèrent qu'il était possible d'immuniser les renards contre la rage par voie orale, en employant des vaccins à virus vivant. Le renard se saisissait volontiers d'un appât appétissant (pour lui) puis le mâchait et, ce faisant, crevait le sachet de vaccin qu'on y avait dissimulé. La pénétration virale dans l'organisme se faisait à travers la muqueuse buccale. En France, on opta essentiellement pour un vaccin développé à partir d'une souche de vaccine atténuée par une double délétion, et dans laquelle la glycoprotéine G du virus rabique avait été insérée[57]. Plusieurs campagnes de distribution d'appâts furent effectuées par avion, hélicoptère et même à pied au besoin[58]. Dès ce moment la rage commença son recul[59]. Le virus est de nos jours repoussé dans l'est de l'Europe où on le combat par la même méthode, avec l'aide de l'Union européenne.

Il est difficile d'attribuer une quelconque antériorité à l'un de ces deux travaux, en tous points remarquables, car ils semblent bien avoir été réalisés simultanément.

---

[56] TIOLLAIS, 1985, p. 1324.

[57] KIENY, 1984, p. 163 ; WIKTOR, 1984, p. 7194.

[58] PASTORET, 1997, p. 616.

[59] BLANCOU, 1986, p. 373 ; BROCHIER, 1991, p. 320 ; AUBERT, 2003, p. 5.

Conclusion

L'œuvre de Pasteur et de son équipe a permis d'envisager la mise au point d'un vaccin pour chaque maladie infectieuse. Ce résultat n'a jamais été obtenu même si les progrès se sont accélérés avec la biologie moléculaire et le génie génétique. Ceci ne retire rien à la gloire de Pasteur qui reste une figure impérissable de l'histoire des sciences.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERT M., « Du diagnostic de la rage vulpine à son élimination, bilan de l'activité du Laboratoire d'études sur la rage et la pathologie des animaux sauvages de Nancy en matière de rage », *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2003, t. 156, p. 5-14

BARBERET Dr, BUNIVA M. Dr et Pr vétérinaire, REVOLAT Dr, *Recueil de mémoires et observations-pratiques sur l'épizootie*, Lyon, Reymann, 1808, 279 p.

BAZIN H., *L'histoire des vaccinations*, John Libbey Eurotext, Montrouge (Paris), 2008, 471 p.

—, *Vaccination: a History*, John Libbey Eurotext, Paris, 2011, 548 p.

—, "Pasteur and the birth of vaccines made in the laboratory", in: PLOTKIN Stanley A. (editor), *History of Vaccine Development*, New-York, Springer, 2011, p. 33-45.

BEHRING E. und KITASATO S., « Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und des Tetanus-Immunität bie Thieren », *Deutsche Medezinische Wochenschrift*, 1890, vol. 16, p. 1113-1114.

BLANCOU J., KIENY M.-P., LATHE R., LECOCQ J.-P., PASTORET P.-P., SOULEBOT J.-P., DESMETTRE P., "Oral vaccination of the fox against rabies using a recombinant vaccinia virus", *Nature*, 1986, vol. 322, p. 373-375.

BLANCOU J., *Histoire de la surveillance et du contrôle des maladies animales transmissibles, Office international des épizooties*, P., OIE, 2000, 366 p. ; English translation: *History of the surveillance and control of transmissible animal Diseases, Office international des épizooties*, P., OIE, 2003, 362 p.

BORDET J., *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, 2e éd., P., Masson et Cie, 1939, 879 p.

BROCHIER B., KIENY M.-P., COSTY F., BAUDOIN B., LECOCQ J.-P., LANGUET B., CHAPPUIS G., DESMETTRE P., AFIADEMOMYO K., LIBOIS R.,

PASTORET P.-P., “Large scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine”, *Nature*, 1991, vol. 354, p.320.

CALMETTE A., *L’infection bacillaire et la tuberculose chez l’homme et* [chez] *les animaux*, 1ère éd., P., Masson et Cie, 1920, 619p. ; 2e éd., id., 1922, 644 p.

CHAMBERLAND Ch., *Annales de l’Institut Pasteur*, cité in : *Revue scientifique* (revue rose), 1894, 31e année, 1er semestre, p. 571

CHAUVEAU A., 1979a, “De la prédisposition et de l’immunité pathologiques. Influence de la provenance ou de la race sur l’aptitude des animaux de l’espèce ovine à contracter le sang de rate”, séance du 23 juillet 1879, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1879, tome 89, p. 498-502.

—, 1979b, « De la prédisposition et de l’immunité pathologiques. Influence de la provenance ou de la race sur l’aptitude des animaux de l’espèce ovine à contracter le sang de rate », *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, novembre 1879, t. III, p. 849-870.

—, 1882, « Étude expérimentale des conditions qui permettent de rendre usuel l'emploi de la méthode de M. Toussaint pour atténuer le virus charbonneux et vacciner les espèces animales sujettes au sang de rate », *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie*, 1882, t. XXXIII, p. 337-343.

—, 1883a, « De l’atténuation directe et rapide des cultures virulentes par l’action de la chaleur », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t. 96, p. 553-557.

—, 1883b, “De la faculté prolifique des agents virulents atténués par la chaleur, et de la transmission par génération de l’influence atténuante d’un premier chauffage”, *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t. 96, p. 611-616.

—, 1883c, « Du rôle de l’oxygène de l’air dans l’atténuation quasi instantanée des cultures virulentes par l’action de la chaleur », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t. 96, p. 678-682.

—, 1883d, « Du rôle respectif de l’oxygène et de la chaleur dans l’atténuation du virus charbonneux par la méthode de M. Pasteur. Théorie générale de l’atténuation par l’application de ces deux agents aux microbes aérobies », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t. 96, p. 1471-1479.

—, 1883e, « De l’inoculation préventive avec les cultures charbonneuses atténuées par la méthode des chauffages rapides », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t. 97, p. 1242-1245.

—, 1883f, « De la préparation et du mode d’emploi des cultures atténuées par le chauffage, pour servir aux inoculations préventives contre le charbon ». *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1883, t 97, p. 1397-1400.

—, 1884a, « De la préparation en grandes masses des cultures atténuées par le chauffage rapide pour l’inoculation préventive du sang de rate ». *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1884, t. 98, p. 73-77.

—, 1884b, « Du chauffage des grandes cultures de bacilles du sang de rate », *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l’Académie des sciences*, 1884, t. 98, p. 126-130.

CLEMENT A., *Vaccinothérapie de quelques lésions pyogènes du cheval et du mulet*, Toulouse, J. Bonnet, 1927, 59 p.

CONTE A., *Police sanitaire des animaux*, P., J.-B. Baillière et fils, 1895, 515 p.

COURMONT J., PANISSET L., *Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux*, P., Octave Doin et fils, 1914, 1054 p.

CRUZEL J., *Traité pratique des maladies de l’espèce bovine*, 3e éd. par F. PEUCH, P., Asselin et Houzeau, 1892, 752 p.

DAGOGNET F., *Pasteur sans la légende*, s.l., Synthélabo, 1994, 403 p.

FLEMING A., PETRIE G.F., *Recent advances in vaccine and serum therapy*, London, J. & A. Churchill, 1934, 463 p.

FRAITOT V., *Pasteur (l’œuvre, l’homme, le savant)*, 4e éd., P., Vuibert, c. 1910, 160 p.

GALTIER V., *Traité des maladies contagieuses et de la police sanitaire des animaux domestiques*, 2e éd., P., Asselin et Houzeau, 1891-1892, 2 t. ; *id*., 3e éd., 1897, 1283 p.

GLENNY A.T., HOPKINS Barbara E., “Diphtheria toxoid as an immunizing agent”, *British J. of Experimental Pathology*, 1923, vol. 4, p. 283-288.

GREENFIELD W.S., 1880a, “Preliminary note on some points in the pathology of anthrax, with special reference to the modification of the properties of the *Bacillus anthracis* by cultivation, and to the protective influence of inoculation with a modified virus, received June 17, 1880”, *Proceeding of the Royal Society of London*, 1880, vol. 30, p. 557-560.

—, 1880b, “Report on an inquiry into the nature, causes, and prevention of splenic fever, quarter-evil and allied diseases, made at Brown Institu-

tion", *Journal of the Royal Agricultural Society of England*, London, 1880, 2nd series, vol. XVI, article XVI, p. 273-311.

—, 1880c, "The Brown Lectures, Further investigations on anthrax and allied diseases in man and animals, Lecture I, delivered December 13, 1880", *The Lancet*, December 18, 1880, II, p. 965-966.

—, 1881a, "Report on an experimental investigation on Anthrax and allied diseases, made at the Brown Institution", *Journal of the Royal Agricultural Society*, 1881, vol. XVII, 2nd series, article II, p. 30-44.

—, 1881b, "Report on an experimental investigation on anthrax and allied diseases, made at the Brown Institution", *The Veterinarian*, 1881, 4th series, vol. 54, p. 714-728 (reprise exacte de 1881a.

GUILLAUMIN E., *Du traitement du tétanos chez l'homme et chez le cheval avec recherches expérimentales sur la méthode de Baccelli*, Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, Paul Legendre et Cie, 1902, 100 p.

JARRETT W.F.H., JENNINGS F.W., MCINTYRE W.I.M., MULLIGAN W., SHARP N.C.C., URQUHART G.M., "Immunological studies of *Dictyocaulus viviparus* infection in cattle. Double vaccination with irradiated larvae", *Am. J. Vet. Res.*, 1959, 20, p. 522-526.

KIENY M.-P., LATHE R., DRILLIEN R., SPEHNER S., SKOTY D., SCHMITT T., WICTOR T., KOPROSKI, H., LECOCQ J.-P., "Expression of rabies virus glycoprotein from a recombinant vaccinia virus", *Nature*, 1984, vol. 312, p. 163-166.

KIENY M.P., LATHE R., LECOCQ J.P., MACKETT M., MOSS B., KOPROWSKI H., "Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing rabies virus glycoprotein gene", *Proceeding of the National Academy of Sciences* (Wash.) 1984, vol. 81, p. 7194-7198.

NOCARD Ed., « Application du sérum antitétanique au traitement du tétanos déclaré chez le cheval (étude expérimentale) », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1897, 61e année, 3e série, t. XXXVIII, p. 85-94.

NOCARD Ed., LECLAINCHE E., « Tétanos » in *Les maladies microbiennes des animaux*, P., Masson et Cie, 1903, 3e éd., p. 496-531.

PASTEUR VALLERY-RADOT L., *Correspondance de Pasteur annotée par —*, P., Flammarion, 1951, 4 tomes.

PASTORET P.-P., BROCHIER B., AGUILAR-SETIEN, BLANCOU J., "Vaccination against rabies", in P.-P. PASTORET, BLANCOU J., VANNIER P., VERSCHUEREN C., (edit.), *Veterinary Vaccinology*, Elsevier Science B.V., 1997, 853 p.

PICOT Dr, *De l'état de la science dans la question des maladies infectieuses*, P., Germer Baillière, 1872, 92 p.

RAMON G., « Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique [anatoxine] », *C.R. des séances de l'Académie des sciences*, 1923, t. 177, p. 1338-1340.

RÉPERTOIRE DES CONNAISSANCES USUELLES ou Dictionnaire de la conversation et de la lecture, P., Belin-Mandar, 1834, 51 tomes.

ROUX E., *Louis Pasteur (1822-1895) : l'œuvre médicale de l'auteur ; L'agenda du chimiste ; Supplément*, P., Hachette et Cie, 1896, p. 527-548.

ROY Dr, "Report of the work done in 1883 at the Brown Institution was presented to the Senate of the University of London on January 30th 1884", *The Lancet*, London, March 29, 1884, i, p. 587-588.

SAINT-MARTIN A.-F.-C. de —, *Monographie sur la rage*. Mémoire auquel le Cercle médical de Paris décerna la première médaille d'or au concours proposé sur la rage par cette société, depuis 1813 jusqu'à 1817, P., Mme Huzard, M. Bréchet, 1823, 394 p.

SPINAGE C.A., *Cattle Plague, a History*, New York, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2003, XX-765 p.

TIGERTT W.D., "Anthrax. William Smith Greenfield, M.D., F.R.C.P., Professor Superintendent, the Brown Animal Sanatory Institution (1878-1881). Concerning the priority due to him for the production of the first vaccine against anthrax", *J. Hyg.*, Cambridge, 1980, vol. 85, p. 415-420.

TIOLLAIS P., DEJEAN A., "Le virus de l'hépatite B", *La Recherche*, 1985, vol. 16, p. 1324-1333.

TOPLEY W.W.C., WILSON G.S., "Tetanus" in *The Principles of Bacteriology and Immunity*, 2nd impression, London, Edward Arnold & Co., , 1931, vol. II, p. 1143-1159.

TURNBULL P.C.B., "Anthrax", in *Vaccines: A biography*, New-York, Andrew W. Artenstein, Springer, 2010, p. 57-71.

VAN OIRSCHOT J.T., GIELKENS A.L.J., MOORMANN R.J.M., BERSN A.J.M., "Marker Vaccines, Virus Protein - Specific Antibody Essays and the control of Aujeszky's Diseases", *Veterinary Microbiology*, 1990, vol. 23, p. 85-101.

WAHLEN Auguste (publ.), *Nouveau dictionnaire de la conversation ou répertoire universel*, Bruxelles, Librairie Historique-Artistique, 1845, 25 tomes.

WILKINSON L., *Animals & Disease, an introduction to the history of Comparative Medicine*, Cambridge University Press, 1992, X-272 p.

WIKTOR T.-J., MACFARLAN K.J., REAGAN K.-J., DIETZSCHOLD B., CURTIS P.J., WUNNER W.H., KIENY M.P., LATHE R., LECOCQ J.P., MACKETT M., MOSS B., KOPROWSKI H., "Protection from rabies by a vaccinia virus recombinant containing rabies virus glycoprotein gene", *Proceeding of the National Academy of Sciences (Wash.)* 1984, vol. 81, p. 7194-7198

WILSON Sir Graham, 1979a, "The Brown Sanatory Institution", *Journal of Hygiene (Cambridge)*, 1979a, vol. 82, p. 337-352 et 501-521.

—, 1979b, "The Brown Sanatory Institution", *Journal of Hygiene (Cambridge)*, 1979b, vol. 83, p. 171-197.